Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Walther Graumann

DIE EPIFOLLIKULÄREN C-ZELLEN DES GOLDHAMSTERS

Färberisch-histochemische Untersuchungen über ihre Morphologie, Ontogenese und Funktionsentwicklung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ludwig Werner Grambihler
aus Babenhausen/Schwaben

1978

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Walther Graumann

DIE EPIFOLLIKULÄREN C-ZELLEN DES GOLDHAMSTERS

Färberisch-histochemische Untersuchungen über ihre Morphologie, Ontogenese und Funktionsentwicklung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ludwig Werner Grambihler
aus Babenhausen/Schwaben

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. H. J. Mallach
Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Graumann

Meinen Angehörigen

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0021

INHALT

1 Einleitung 1

2 Fragestellung 3

3 Untersuchungsgut und Methoden 4
3.1 Versuchstiere 4
3.2 Präparation 5
3.3 Darstellung der C-Zellen durch den Nachweis maskierter Toluidinblau-Metachromotropie 5
3.4 Darstellung der C-Zellen durch den Nachweis maskierter 1,9-Dimethylmethylenblau-Metachromotropie 6
3.5 Versuche zum Nachweis einer Metachromotropie der C-Zellen mit N,N'-Diäthyl-6,6-Dichlorpseudoisocyanin 7
3.6 Versuche zum fluoreszenzmikroskopischen Nachweis einer Metachromotropie der C-Zellen 8
3.7 Weitere Versuche zum Nachweis von C-Zellen . . . 8
3.8 Methylierungstest zum Nachweis von Carboxylgruppen 8
3.9 Zum Nachweis sich differenzierender C-Zellen angewandte Methoden. 9

4 Befunde 10
4.1 C-Zellen in der Schilddrüse des adulten Goldhamsters 10
4.1.1 Darstellung der C-Zellen durch Nachweis maskierter Metachromotropie 10
4.1.2 Weitere färberische Befunde 12
4.1.3 Methylierungstest zum Nachweis von Carboxylgruppen 13
4.1.4 Identifizierung und Topographie der C-Zellen . . 13
4.2 C-Zellen in der sich differenzierenden Schilddrüse 14

5 Diskussion 21
5.1 Methodik 21
5.2 Morphologie 24
5.3 Entwicklung 26

6 Zusammenfassung 32

Literatur 34
Abbildungen 42

1 Einleitung

Am 27. Januar 1876 veröffentlichte E.C.BABER vor der Royal Society seine "Contributions to the Minute Anatomy of the Thyroid Gland of the Dog". In dieser Mitteilung wurden zum erstenmal Zellen beschrieben, die sich hinsichtlich ihrer Größe und Form beträchtlich von den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel unterscheiden. BABER beschrieb ihre großen Kerne mit auffallenden Nucleoli und die feine Granulierung des Cytoplasmas und gab ihnen den Namen "parenchymatous cells". Die Verteilung dieser parenchymatösen Zellen wurde als "tolerably uniform" angegeben, doch sollten sie zahlreicher zwischen den kleinen als zwischen den großen Follikeln vorkommen, in welchen sie gelegentlich verschwänden, sofern die Epithelreihe ihnen Platz machte.

Damit war die erste Beschreibung einer Zellart gegeben, mit der sich seither die Histologen immer wieder beschäftigt haben und die neuerdings das Interesse auch der Cytochemiker, Endokrinologen und Kliniker in wachsendem Maße auf sich gezogen hat.

Ein Überblick über die älteren Arbeiten und Theorien zur Frage der nichtthyroidealen Zellelemente der Schilddrüse findet sich bei BARGMANN (1939). Unter den bis dahin erschienenen Beiträgen sind die Arbeiten von NONIDEZ (1932a, b, 1933) hervorzuheben, der diesen zweiten Zelltyp mit Hilfe einer von Cajal angegebenen Versilberungstechnik wieder entdeckte und ihm den für Jahrzehnte gebräuchlichen Namen "parafollikuläre Zelle" gab. Außerdem äußerte NONIDEZ als erster die Vermutung, daß diese Zellen eine endokrine Funktion haben könnten.

Freilich fehlte es auch nicht an Skeptikern, die in den fraglichen Zellen überhaupt keine selbständigen Elemente

sehen wollten. Noch LUDWIG (1953) glaubte, daß es sich bei den parafollikulären Zellen lediglich um tangential angeschnittenes Follikelepithel handele. Diese Frage konnte erst zehn Jahre später endgültig entschieden werden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Rattenschilddrüsen (WISSIG 1962) und die cytochemischen Befunde von PEARSE (1966a-c) an Schilddrüsen des Hundes ließen keine Zweifel mehr am Vorhandensein einer zweiten epithelialen Komponente der Säugerschilddrüse. Dieser zweite Zelltyp war gekennzeichnet durch Argyrophilie, hohe Aktivität von α-Glycerophosphat-Dehydrogenase und eine spezifische elektronenmikroskopische Struktur. Auch die von NONIDEZ (1932) bereits vermutete endokrine Funktion konnte erst in den 60er Jahren konkretisiert werden. Als Bindungsort des von COPP und Mitarbeitern (1961,1962) nachgewiesenen und Calcitonin genannten calciumsenkenden Faktors waren zunächst die Epithelkörperchen angenommen worden. Von HIRSCH et al. (1963,1964) konnte jedoch ein calciumsenkender Faktor aus Schilddrüsengewebe gewonnen werden. In Anlehnung an die COPP'sche Bezeichnung wurde dieser Faktor Thyrocalcitonin (TCT) genannt.

Eine exakte Lokalisation der Thyrocalcitonin-Bildungsstätte innerhalb der Schilddrüse war jedoch erst mit spezifischer immunhistochemischer Technik möglich. Erste Versuche in dieser Richtung waren von HARGIS, WILLIAMS, TENENHOUSE und ARNAUD (1966) veröffentlicht worden; allerdings schienen ihre Ergebnisse mit Anti-Schweine-TCT gegen einen selbständigen Calcitonin produzierenden Zelltyp zu sprechen. Doch schon kurze Zeit später konnten PEARSE (1966c), BUSSOLATI und PEARSE (1967), sowie BUSSOLATI, CARVALHEIRA und PEARSE (1968) zeigen, daß mit Hilfe der indirekten Sandwichmethode eine spezifische Fluoreszenz umschriebener Zellgruppen zu erreichen war. Es handelte sich um Zellen, die lokalisatorisch und morphologisch den parafollikulären Zellen der älteren Autoren entsprachen.

Diese waren demnach als Bildungs- bzw. Speicherzellen des TCT anzusehen und wurden deshalb C-Zellen genannt.

Bei der cytochemischen Erforschung von Stoffwechselmerkmalen der C-Zellen ergab sich u. a. eine hohe Aktivität von α-Glycerophosphat-Dehydrogenase (FOSTER et al. 1964), vor allem aber die Fähigkeit zur Decarboxylierung von Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) zu deren Aminen. Da letztere mit der FALCK-HILLARP-Technik fluoreszenzmikroskopisch spezifisch nachzuweisen sind, ergab sich somit eine Methode zur cytologischen Charakterisierung der C-Zellen, die zu zahlreichen morphologischen und metabolischen Studien an C-Zellen verschiedener Säuger führte (FALCK et al. 1964; LARSON et al.1966; PEARSE 1966b; OWMAN und SUNDLER 1968).

Die stofflichen Eigenschaften der C-Zellen zeigen deren Zugehörigkeit zu dem von PEARSE 1968 inaugurierten APUD (Amine and Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)-System und stellen sie an die Seite der zellulären Produzenten von ACTH, MSH, Insulin, Glucagon und Gastrin.

2 Fragestellung

Im Rahmen weiterer am Anatomischen Institut Tübingen durchgeführter Arbeiten zur Funktionsentwicklung war das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung die Ermittlung des ontogenetischen Zeitpunkts, von dem an mit dem Vorhandensein funktionstüchtiger C-Zellen in der Schilddrüse des Goldhamsters gerechnet werden kann.

Hierzu war zunächst die bereits auf andere Spezies angewandte Methodik zur färberisch-histochemischen Darstellung

von C-Zellen an der Schilddrüse des adulten Hamsters zu testen und zu optimieren.

Die auf der Grundlage dieser Vorversuche gewonnene Methodik war dann auf zeitlich eng seriierte ontogenetische Stufen der C-Zellendifferenzierung anzuwenden. Dabei mußte auch der Tatsache Rechnung getragen werden, daß die C-Zellen in einem Immigrationsprozeß in die ventrale Thyroideaanlage gelangen, weswegen auch das Verteilungsmuster dieser Zellen zu beachten war.

3 Untersuchungsgut und Methoden

3.1 Versuchstiere

Zur Untersuchung gelangten die isolierten Schilddrüsen von 17 adulten Goldhamstern (Mesocricetus auratus Waterhouse) sowie 58 fetale und postnatale Schilddrüsen in situ.

Alter post ovulationem	Zahl der Tiere	Alter post partum	Zahl der Tiere
10d 14h	4	12h	1
11d 14h	1	1d	3
12d 30min	1	2d	5
12d 13h	5	3d	5
13d 0h	1	4d	4
13d 13h	4	4d 12h	2
14d 0h	1	5d	1
14d 15h	2	5d 12h	1
15d 0h	2	6d	1
15d 15h	3	7d	1

Alter post ovulationem	Zahl der Tiere	Alter post partum	Zahl der Tiere
15d 22h (kurz nach der Geburt)	5	8d	1
		10d	1
		12d	1
		15d	1
		24d	1

3.2 Präparation

Bei den erwachsenen Tieren wurden in Äthernarkose die Schilddrüsen isoliert und entnommen; bei den Fetal- und Postnatalstadien wurde ein Kopf-Halspräparat in toto zur Weiterverarbeitung gewonnen.

Vorversuche mit Fixation in Formol-Alkohol erwiesen diese als unbrauchbar, da eine Darstellung der C-Zellen mit den nachfolgenden Methoden nicht möglich war. Die Fixation erfolgte deshalb ausschließlich in GPA, einem Gemisch aus Glutardialdehyd, Pikrinsäure und Acetessigsäure (SOLCIA et al. 1968b).

Die Einbettung erfolgte nach 4-5stündiger Wässerung in üblicher Weise in Paraplast.

Die Schnittdicke betrug 7 µm. Die Ebene der Schnitte wurde teils horizontal, teils sagittal gelegt.

3.3 Darstellung der C-Zellen durch den Nachweis maskierter Toluidinblau-Metachromotropie

Diese von SOLCIA und SAMPIETRO (1968a) eingeführte und an

zahlreichen Spezies (SOLCIA et al. 1968a, 1968b, 1970; LIETZ und DONATH 1970) angewandte Methode mußte an die Besonderheiten der C-Zellen des Goldhamsters, insbesondere auch während der Differenzierungsphase, angepaßt werden. Es handelt sich im Prinzip um den Nachweis der durch Säurehydrolyse erzeugten bzw. verstärkten Metachromotropie im Cytoplasma der C-Zellen.

In den Versuchen wurde die Konzentration der Farbstofflösung konstant gehalten: 0,01% Toluidinblau (Nat. Aniline Div.C.I.No 925) in McIlvaine-Phosphatpuffer; ebenso die Hydrolysetemperatur von +65°C. Folgende Variablen wurden geprüft:

1. Konzentration des Hydrolysemittels:
   0,2N, 1%, 5%, 18% HCl
2. Hydrolysedauer:
   2 min, 5 min, 10 min, 8 h, 12 h
3. pH der Farbstofflösung:
   pH 3,0 - 4,0 - 5,0 - 5,6 - 6,2

Nach der Hydrolyse wurden die Schnitte 3x3 min in Aqua demin. gespült. Die Färbedauer betrug einheitlich 25 min. Eine Nachbehandlung erfolgte nicht; die Präparate wurden ohne Entwässerung in Karion F eingeschlossen.

3.4 Darstellung der C-Zellen durch den Nachweis maskierter 1,9-Dimethylmethylenblau-Metachromotropie (PETKÓ 1974, modifiziert)

Der Farbstoff 1,9-Dimethylmethylenblau (reinst A 20335, SERVA Heidelberg) wurde wie bei PETKÓ in einer Konzentration von 0,05% angewandt. Als Lösungsmittel diente auf pH 5,6 eingestellter 0,2M McIlvaine-Phosphatpuffer. Bei konstanter Färbedauer (45 min) und Hydrolysetemperatur

(65°C) wurden die Hydrolysebedingungen variiert:
1. keine Hydrolyse-Vorbehandlung
2. 10 min in 10% HCl
3. 15 min in 10% HCl
4. 4 h in 1N HCl

Vor dem Färbebad wurden die Schnitte 3x3 min in Aqua demin. gewaschen. Nach der Färbung und kurzem Eintauchen in Aqua demin. erfolgte ohne weitere Nachbehandlung Einschluß in Karion F.

3.5 Versuche zum Nachweis einer Metachromotropie der C-Zellen mit N,N'-Diäthyl-6,6-Dichlorpseudoisocyanin (Harms, Leverkusen)

1. Vorschrift ARNOLD (1968):
   a) $5x10^{-4}$M in 30% Äthanol 5-30 min
      ohne Voroxidation
   b) wie (a) nach Voroxidation mit Perameisensäure, hergestellt nach Verfahrensweise Nr. 24 (ARNOLD 1968)
   c) wie (a) nach Voroxidation mit Kaliumpermanganat, hergestellt nach Verfahrensweise Nr. 24 (ARNOLD 1968)
   d) wie (a) nach 10 min Hydrolyse in 5% HCl bei 65°C.

2. Vorschrift SCHIEBLER und SCHIESSLER (1959):
   8,6 mg in 100 ml Aqua demin. 25 min
   a) ohne Vorbehandlung
   b) nach 10 min in 5% HCl bei 65°C
   c) nach 15 min in Perameisensäure (wie bei 1b)

Der Einschluß erfolgte jeweils in Karion F.

3.6 Versuche zum fluoreszenzmikroskopischen Nachweis einer Metachromotropie der C-Zellen

1. Coriphosphin O 0,01%: 30 min bei pH 5,6 nach 7 h Hydrolyse in 0,2N HCl (nach BUSSOLATI et al.1969)
2. Acridinorange 0,01%: 30 min bei pH 5,6 nach 7 h Hydrolyse in 0,2N HCl

Beide Farbstoffe wurden in 0,2M McIlvaine-Phosphatpuffer gelöst. Der Einschluß erfolgte jeweils in Karion F.

3.7 Weitere Versuche zum Nachweis von C-Zellen

1. Färbung mit Alcianblau 8G
   a) nach Voroxidation mit Kaliumpermanganat und Perameisensäure, hergestellt nach Verfahrensweise Nr. 24 (ARNOLD 1968), 3 min, 5 min, 7 min
   Alcianblau 8G 0,5% in 5% $KAl(SO_4)_2$-Lösung, 20min Färbedauer, DePeX-Einschluß
   b) nach HCl-Hydrolyse (10 min in 18% HCl bei 65°C)
   Alcianblau 8G 0,5% in 0,1N HCl gelöst, 1 h Färbedauer, DePeX-Einschluß
2. Silberimprägnierung nach BLÄHSER und KRAUS (1972).

3.8 Methylierungstest zum Nachweis von Carboxylgruppen

1. Blockierung der Carboxylgruppen
   a) Hydrolyse (10 min in 5% HCl bei 65°C)
   b) Milde Methylierung nach FISHER und LILLIE (1954) in der Verfahrensweise nach PEARSE (1968) S. 619

c) Färbung mit Toluidinblau 0,01% in 0,2M McIlvaine-Phosphatpuffer pH 5,6, Färbedauer 20 min

2. Demethylierung der blockierten Carboxylgruppen
   a) Hydrolyse wie unter 1 a)
   b) Milde Methylierung wie unter 1 b)
   c) Demethylierung nach PEARSE (1968) p. 619
   d) Färbung wie unter 1 c).

3.9 Zum Nachweis sich differenzierender C-Zellen angewandte Methoden

Entparaffinierte Schnitte:

1. 10 min in 5% HCl bei 65°C
   5 min bei Raumtemperatur stehen lassen
   3x3 min in Aqua demin. spülen
   25 min Toluidinblau 0,01% in 0,2M McIlvaine-Phosphatpuffer pH 5,6
   Einschluß in Karion F
2. 10 min in 10% HCl bei 65°C
   5 min bei Raumtemperatur stehen lassen
   3x3 min in Aqua demin. spülen
   45 min 1,9-Dimethylmethylenblau 0,05% in 0,2M McIlvaine-Phosphatpuffer pH 5,6
   Einschluß in Karion F
3. Teilweise wurden die Präparate auch nach HCl-Hydrolyse mit wässriger Lösung von Dichlorpseudoisocyanin gefärbt.

4 Befunde

4.1 C-Zellen in der Schilddrüse des adulten Goldhamsters

4.1.1 Darstellung der C-Zellen durch Nachweis maskierter Metachromotropie

1. Färbung mit Toluidinblau

Lange Hydrolysezeiten (8-12h) mit geringer Säurekonzentration (z.B. 0,7% HCl) und relativ kurze Hydrolysezeiten (10 min) mit hohen Konzentrationen (5-18% HCl) ergeben im Prinzip gleichartige Ergebnisse. Allerdings ist zu beachten, daß bei den höchsten HCl-Konzentrationen die Anfärbbarkeit und die Gewebestrukturen bereits bei Hydrolysezeiten von 5 min leiden. Als optimales Hydrolyseverfahren für die C-Zellen des Goldhamsters hat sich folgendes erwiesen:

10 min in 5% HCl bei 65°C,
5 min bei Zimmertemperatur abkühlen lassen,
3x3 min in Aqua demin. spülen.

Sorgfältige Spülung ist ein wesentlicher Faktor. Bei weniger gründlicher Spülung leidet die Anfärbbarkeit. Auch kann der Farbstoff nachträglich wieder aus den Schnitten herausdiffundieren; allerdings bleibt Wiederanfärbbarkeit erhalten. Um schwache Färbeergebnisse für mehrere Tage zu konservieren, hat sich die Aufbewahrung der gefärbten Präparate im Kühlschrank als zweckmäßig erwiesen.

Von großem Einfluß auf das färberische Ergebnis ist der pH der Farbstofflösung. Unterhalb pH 5,6 sind die C-Zellen nicht deutlich darstellbar; andererseits bringt ein pH über 6,2 keine weitere Verbesserung. Eine Färbung im

Bereich zwischen pH 5,6 und 6,0 ist daher als optimal anzusehen.

Das Cytoplasma der C-Zellen wird durch Toluidinblau zart rosa angefärbt. Das Follikelepithel des Schilddrüsenparenchyms und das in ihm enthaltene Kolloid bleiben orthochromatisch blau. Somit ist eine selektive Darstellung der C-Zellen beim Hamster mittels Toluidinblau-Metachromotropie möglich.

2. Färbung mit 1,9-Dimethylmethylenblau

Das Ergebnis der Färbung mit 1,9-Dimethylmethylenblau entspricht nahezu vollständig dem bei Toluidinblaufärbung. Kurzzeitige Hydrolyse in 10% HCl erzeugt eine etwas deutlichere Metachromasie als protrahierte Hydrolyse in 1N HCl.

Bei dieser Methode erscheinen die C-Zellen rötlich-livide und feinst granuliert. Die interstitiell gelegenen Mastzellen zeigen leuchtend hellrote Metachromasie; ihre Granula sind dabei wesentlich gröber, so daß eine Verwechslung mit C-Zellen kaum möglich ist.

3. Färbung mit Dichlorpseudoisocyanin

Eine Darstellung der C-Zellen mit Dichlorpseudoisocyanin in alkoholischer Lösung ist, unabhängig von der Vorbehandlung, nicht möglich.
Mit Dichlorpseudoisocyanin in wässriger Lösung lassen sich dagegen die C-Zellen nach HCl-Hydrolyse (Abb.1) oder Perameisensäure-Voroxidation metachromatisch darstellen. Jedoch zeigen auch die Follikelzellen eine schwache, allerdings orthochromatische, Anfärbung, die aber einer zweifelsfreien Identifizierung der C-Zellen nicht im Wege steht.

4. Färbung mit Fluorochromen

Coriphosphin O und Acridinorange ermöglichen nach HCl-Hydrolyse eine fluoreszenzmetachromatische Darstellung der C-Zellen, doch sind diese schwer von ihrer Umgebung abzugrenzen. Beide Methoden bieten somit keinen Vorteil gegenüber Toluidinblau oder 1,9-Dimethylmethylenblau, der den Aufwand fluoreszenzmikroskopischer Untersuchungen rechtfertigte.

4.1.2 Weitere färberische Befunde

Mit Alcianblau (in $KAl(SO_4)_2$) ist eine Darstellung der C-Zellen nach Voroxidation mit Kaliumpermanganat zwar möglich, doch nicht selektiv, da sich die Granula der Follikelzellen mit anfärben. Voroxidation mit Perameisensäure (optimal 7 min) unterdrückt diese Mitanfärbung; lediglich das Kolloid, die Mastzellen und die C-Zellen werden dargestellt. Auch nach HCl-Hydrolyse (Alcianblau in HCl gelöst) ist ein Nachweis der C-Zellen möglich. Wegen der mangelnden Selektivität wurden diese Verfahrensweisen bei den morphologischen und ontogenetischen Untersuchungen nicht angewandt.

Nach Silberimprägnierung sind die C-Zellen als graue, feingekörnte Zellen zu identifizieren, die sich von den braun-schwarz gefärbten Follikelzellen abheben. Die von BLÄHSER und KRAUS (1972) dokumentierten Speichergranula konnten allerdings nicht gefunden werden. Wegen der Inkonstanz des Färbeergebnisses und der schlechten Reproduzierbarkeit am Hamstergewebe schied diese Methode für weitere Untersuchungen aus.

4.1.3 Methylierungstest zum Nachweis von Carboxylgruppen

Durch HCl-Methanol läßt sich die zuvor hydrolytisch erzeugte Metachromotropie vollständig blockieren. Diese Blockade kann durch KCH-Alkohol wieder beseitigt werden, so daß sich die C-Zellen erneut in ihrer Metachromotropie zeigen. Das färberische Ergebnis ist jedoch schwächer als bei der Färbung unmittelbar nach der Säurehydrolyse.

4.1.4 Identifizierung und Topographie der C-Zellen

Eine Identifizierung der C-Zellen ist wegen der mit Mastzellen gemeinsamen Metachromasie nur nach morphologischen Gesichtspunkten, doch in der Regel zweifelsfrei möglich. Die C-Zellen des Hamsters zeigen folgende Charakteristika:

- sie sitzen nahezu immer epifollikulär, also zwischen Follikelzellen und umgebender Basalmembran. Lediglich bei einigen wenigen Ausnahmen konnte eine interfollikuläre Lage nicht sicher ausgeschlossen werden. Die epifollikulären Zellen reichen niemals so weit lumenwärts, daß sie Kontakt mit dem Kolloid bekommen. Zwar verdrängen sie gelegentlich den kernhaltigen Bereich der Follikelzellen; doch es existiert immer noch ein Cytoplasmasaum mit F-Zellgranula zwischen C-Zellen und Kolloid.
- die C-Zellen sitzen häufig kappenartig dem Follikel auf. In der Regel findet man im Follikelanschnitt nur eine oder zwei C-Zellen; in selteneren Fällen sind es vier oder mehr Zellen. Wo mehrere Zellen zusammenliegen, sind sie oft nur schwer gegeneinander abzugrenzen und täuschen einen vielkernigen Komplex vor. Ihre Zahl scheint individuell stark zu variieren. In einem Fall fand sich ein Nest von etwa 20 C-Zellen.
- die Zellkerne der C-Zellen sind meist etwas größer als

die der Follikelzellen.
- das Cytoplasma erscheint nach Toluidinblaufärbung leicht rosarot; von einer Granulierung kann nur mit Vorbehalt gesprochen werden. Eine Verwechslung mit den stets interstitiell gelegenen Mastzellen ist somit kaum möglich.

Auffallend ist, daß die C-Zellen nur in der dorsalen Hälfte der Schilddrüse angetroffen werden, meist in Nachbarschaft der Epithelkörperchen, die beiderseits nur jeweils in Einzahl gefunden werden konnten. C-Zellen wurden nie in den extrem caudalen und ventralen Anteilen der Thyroidea gefunden. Wie noch gezeigt werden wird, entspricht die intrathyroideale Lage dem Ort des dorthin eingewanderten Ultimobranchialkörpers.

4.2 C-Zellen in der sich differenzierenden Schilddrüse

Die morphologische Differenzierung der Schilddrüse beginnt erst mit dem Stadium 12d 13h p.o. Die untersuchten jüngeren Entwicklungsstadien bleiben deshalb in der folgenden Beschreibung unberücksichtigt.

Stadium 12d 13h und 13d 13h p.o.

Der caudal liegende Isthmus besteht aus horizontal verlaufenden Epithelsträngen, die durch weite Blutsinus voneinander getrennt sind. In den weiter cranial und lateral der Trachea liegenden Teilen ist das Organ bereits kompakter; weite Bluträume sind an diesen Stellen nicht mehr vorhanden.
Die Parenchymzellen liegen andeutungsweise in Grüppchen, von denen wiederum mehrere durch Bindegewebssepten zu Läpp-

chen zusammengefaßt werden. Ein Follikellumen hat sich noch nicht gebildet. Bei gewissen Aussparungen im Epithelverband handelt es sich um angeschnittene Bluträume.

Am dorsalen Thyroidea-Pol findet sich jedoch ein großes follikuläres Gebilde, in dem Mitosen nachweisbar sind, die zu einem zweischichtigen Epithelverband geführt haben (vor allem im Stadium 13d 13h p.o.). Dieses Gebilde ist nur auf etwa 20 aufeinanderfolgenden Schnitten zu finden. Es handelt sich dabei um den cystenartigen ultimobranchiogenen Körper.
C-Zellen sind in diesem Stadium nicht nachweisbar.

Stadium 14d 15h p.o.

Das Schilddrüsenparenchym besteht teilweise aus kleinen Follikeln, in denen bereits orthochromatisch färbbares Kolloid erkennbar ist. Überwiegend unterteilen jedoch breite Gefäßbahnen das Organ noch in kleine Zellnester ohne Lumenbildung.

In diesem Stadium sind erstmals einzelne C-Zellen durch gerade erkennbare Toluidinblau-Metachromasie im dorsalen Anteil der Schilddrüse erfaßbar. Eine definitive Zuordnung zu den noch nicht voll ausdifferenzierten Follikeln ist in diesem Stadium nicht möglich.

Stadium 15d Oh und 15d 15h p.o.

Das Organ hat seine endgültige morphologische Differenzierung noch nicht erreicht. Die Follikel sind noch sehr klein,

doch nimmt ihr Lumen von 15d Oh auf 15d 15h deutlich zu. Die weiten Blutgefäßräume sind verschwunden; an ihre Stelle ist die für das adulte Gewebe charakteristische Capillarisierung getreten.

Nicht alle Präparate dieser Altersstufe zeigen den gleichen Entwicklungsstand. So ist bei einigen die ultimobranchiogene Cyste zu finden, während sie bei anderen bereits im Schilddrüsenparenchym aufgegangen ist.

C-Zellen finden sich in den dorsalen Teilen der Schilddrüse, in denen sie , abgesehen von den cranialen und caudalen Polen, in der gesamten vertikalen Ausdehnung auftreten, jedoch nur in der Nachbarschaft der Trachea. Sie sind eindeutig den jungen Follikeln zugeordnet und liegen einzeln. Die C-Zellen sind cytoplasmaarm, zipfelig gestaltet und weisen einen relativ großen Kern auf.
In einzelnen Horizontalschnitten sind bis zu 10-12 C-Zellen nachzuweisen. Deren Anfärbbarkeit ist wegen der noch schwach ausgeprägten maskierten Metachromotropie sehr gering.

Stadium 15d 22h p.o. (Neonatus)

Die mikroskopische Morphologie der Schilddrüse hat sich im wesentlichen gegenüber dem oben beschriebenen Stadium nicht verändert.

In der dorsalen Hälfte der Thyroidea, medial vom Epithelkörperchen, finden sich C-Zellen, die einzeln den noch kleinen Follikeln angelagert sind. Ihre metachromatische Färbbarkeit ist noch sehr schwach.
In mittlerer Höhe der Schilddrüse, zwischen Epithelkörperchen und paratrachealem Bindegewebe, ist die epitheliale

Struktur des ultimobranchiogenen Körpers zu finden. Die Form seines Lumens ist variabel; sie kann beim selben Individuum auf beiden Seiten verschieden sein und wird offenbar hauptsächlich vom lokal unterschiedlichen Proliferationsgrad seiner Epithelwandung bestimmt. Überwiegend findet sich ein sagittal orientiertes, spaltförmiges Lumen; gelegentlich ist das Lumen lambdaförmig (Abb.2).

Das gewebliche Bild läßt vermuten, daß sich die primär cystische Formation des ultimobranchiogenen Körpers durch Proliferation seiner Wand in das Schilddrüsenparenchym hinein ausbreitet sowie durch Abschnürung Schilddrüsenfollikel entstehen läßt. In unmittelbarer Umgebung sind maskiert-metachromatische Zellen nachweisbar (Abb.2). Diese Zellen besitzen nur einen schmalen Cytoplasmasaum, der sich teilweise zwischen benachbarte Zellen schiebt. Ganz selten kommt in diesem Stadium eine C-Zelle vor, die bereits beträchtliche Größe erreicht hat und einer ausgewachsenen C-Zelle entspricht. Serienschnitte zeigen, daß C-Zellen ausschließlich in der Nachbarschaft des ultimobranchiogenen Körpers vorkommen.

Stadium 1 Tag p.o.

Die Schilddrüse ist verstärt vaskularisiert und zeigt bereits eine gewisse Läppchengliederung. Die Parenchymareale enthalten dicht gelagerte, mit Kolloid gefüllte Follikel, deren Wandung durchschnittlich 5 Kerne pro Schnitt aufweisen.

Einige wenige C-Zellen besitzen als Zeichen fortschreitender Differenzierung eine längs-ovale, manchmal geschwänzte Form, wobei der Kern in der Mitte liegt und mit seinem Durchmesser den ganzen Zellraum einnimmt. Werden solche

Zellen voll getroffen, erscheinen sie fast doppelt so groß wie Follikelzellen. Die meisten C-Zellen sind jedoch noch rund; ihr Cytoplasmaanteil beschränkt sich auf einen schmalen perinukleären Saum.
Die C-Zellen liegen stets dicht an der Follikelwand. Eine genaue Bestimmung der Lagebeziehung ist jedoch nicht in jedem Fall möglich. Insbesondere ist die Beziehung zur Basalmembran in diesem Stadium nicht zu beurteilen.

Auch in diesem Stadium ist auffällig, daß der jetzt schlauchförmige ultimobranchiogene Körper und die C-Zellen immer benachbart vorkommen. Besonders bemerkenswert war diese Nachbarschaftsbeziehung in einem Einzelfall. Hier bot sich auf einer Seite ein ungewöhnliches Bild (Abb. 3a): in dem betreffenden Schilddrüsenlappen selbst waren keinerlei C-Zellen auffindbar. Am dorsalen Pol dagegen, im Winkel zwischen Trachea und Ösophagus, fand sich der sonst in die Schilddrüse inkorporierte ultimobranchiogene Körper als gewundenes Gebilde mit Ausbuchtungen und soliden Epithelnestern. Hier und nur hier war eine große Zahl von C-Zellen zu finden (Abb. 3b). Offenbar war das Zellmaterial auf dem Weg in die Thyroideaanlage außerhalb dieser liegengeblieben.

Stadium 2 Tage p.p.

Die größer gewordenen Schilddrüsenfollikel enthalten auf Horizontalschnitten bis zu 8-10 Zellkerne. Medial und paratracheal ist eine größere Zahl von Zellen festzustellen, die aufgrund ihrer Form und ihres Metachromotropieverhaltens als C-Zellen anzusprechen sind. Bei einer ganzen Reihe von ihnen ist die Zugehörigkeit zu den Follikeln schon zu erkennen. Andere C-Zellen liegen so, daß sie in ihrer Zugehörigkeit nicht genau bestimmt werden können.

In diesem Fall ist einseitig der ultimobranchiogene Körper wieder außerhalb der Schilddrüse geblieben. Entsprechend dieser extraglandulären Lage sind in der Schilddrüse selbst keine C-Zellen anzutreffen. Diese finden sich dagegen reichlich am dorsalen Organpol (Abb. 4).

Stadium 3 Tage p.p.

Das gewebliche Verhalten des eigentlichen Schilddrüsengewebes gleicht im wesentlichen dem vorhergehenden Stadium. Erstmals treten jedoch im Interstitium Mastzellen auf.

Auffallend ist auch hier die ultimobranchiogene Cyste, deren Zellen in ihren basalen Anteilen teilweise Metachromasie aufweisen (Abb. 5). Einige dieser Zellen sind im Begriff, aus dem primär einschichtigen Verband nach basal herauszutreten, um eine weitere Zellreihe zu bilden, während andere metachromatische Zellen noch mit dem Lumen Kontakt haben.

Stadium 4 Tage p.p.

Die Follikel der Schilddrüse haben weiter an Größe zugenommen und weisen bereits beträchtliche Mengen an Kolloid auf.

Auch hier sieht man wieder im hinteren Anteil der Schilddrüse die schon früher beobachtete großlumige epitheliale Struktur des ultimobranchiogen Körpers. Durch umschriebene Zellproliferation erhält er ein teilweise polypöses

Aussehen. Dies ist offenbar Ausdruck der Ausgliederung neuer Follikel. In der unmittelbaren Umgebung sind die Schilddrüsenfollikel wesentlich kleiner und enthalten auch weniger Kolloid.

Die Zahl metachromatischer Zellen ist beträchtlich. Sie sind teil den neu entstandenen Follikeln zugeordnet, teil im Epithelverband des ultimobranchiogenen Körpers.

Stadium 5 Tage p.p.

Die Zahl der C-Zellen hat weiter zugenommen. Ihr Vorkommen ist nach wie vor auf die hintere Hälfte der Schilddrüse zwischen Epithelkörperchen und Trachea begrenzt. In diesem Bereich weisen viele Follikel pro Schnittebene jeweils eine C-Zelle auf, die eindeutig innerhalb der Basalmembran den Follikelzellen aufliegt und eine geschwänzte Form besitzt. Viele C-Zellen sind zwei- bis dreizipflig oder sichelförmig und ohne klärbare Beziehung zur Basalmembran an kleine Follikel geschmiegt. Eine interstitielle Lage konnte bei einigen wenigen C-Zellen nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden.

Auch in dieser Altersstufe ist wieder zwischen der Parathyroidea und der medialen Schilddrüsenoberfläche der ultimobranchiogene Körper nachweisbar, der an einigen Stellen basal metachromatische Zellen enthält. Im Lumen ist stellenweise ein kolloidähnliches Kondensat festzustellen.

Stadium 8 Tage p.p.

Der ultimobranchiogene Körper ist immer noch nachweisbar.

In seiner Wand sind C-Zellen enthalten, die jedoch das Lumen nicht mehr erreichen. Die unmittelbare Umgebung ist übersät mit C-Zellen (Abb. 6). Sie haben nahezu die Größe erwachsener C-Zellen angenommen und sind deutlich granuliert. Die Granula dieser C-Zellen sind jedoch sehr klein. Die Metachromasie ist wesentlich intensiver geworden; sie ist allerdings nur bei einem pH über 5,0 nachweisbar.

Stadium 12 Tage p.p.

Die Zahl der C-Zellen im Epithelverband der Schilddrüsenfollikel hat sich erhöht und beträgt pro Schnittebene etwa drei. Sie liegen eindeutig innerhalb der Basalmembran. Damit ist der Differenzierungsgrad der adulten Schilddrüse erreicht.

5 Diskussion

5.1 Methodik

Es gibt einige Spezies, wie Meerschweinchen, Katze, Hund, Schaf, bei denen die C-Zellen eine primäre Metachromotropie aufweisen (LIETZ und ZIPPEL 1969). Bei anderen ist die Metachromotropie maskiert, d.h. daß diese erst durch Behandlung mit warmer Salzsäure nachweisbar gemacht werden kann (MANOCCHIO 1960, 1964; SOLCIA und SAMPIETRO 1968a). Dies gilt für Hund, und Wistar-Ratte (PETKO 1974), Mensch SOLCIA et al. 1970), Schwein und Rind (LIETZ und DONATH 1970)

sowie nach eigenen Befunden auch für den Goldhamster. Bei letzterem ist auch primäre Metachromotropie vorhanden, jedoch so schwach, daß sie für die Identifizierung der C-Zellen nicht ausreicht.

Für die Erfassung der Metachromotropie nach deren Demaskierung können sowohl basische Diachrome (Toluidinblau, 1,9-Dimethylmethylenblau, Azur A, Methylenblau) sowie Fluorochrome (Dichlorpseudoisocyanin, Coriphosphin O, Akridinorange) Verwendung finden.

Der Effekt der warmen Salzsäure ist ein doppelter:
1. Zerstörung der schwachen diffusen RNA-Metchromotropie (PEARSE 1972),
2. Erzeugung vorher maskierter Metachromotropie (SOLCIA et al. 1968b).

Diese Effekte sind auf Salzsäurehydrolyse zurückzuführen. Zur näheren Charakterisierung der durch Hydrolyse induzierten metachromotropen Säuregruppen wurde der Methylierungstest eingesetzt. Das färberische Ergebnis am hydrolysierten und anschliessend methylierten beziehungsweise methylierten und wieder verseiften Substrat weist darauf hin, daß auch beim Goldhamster durch HCl-Hydrolyse Carboxylgruppen freigesetzt werden. Hierfür spricht auch die geringe "Stärke der Metachromotropie" (GRAUMANN 1961): die durch Demaskierung erzeugte Metachromasie ist unterhalb pH 5,0 nicht stabil. Daß es sich bei den Bindungspartnern um Seitenkettencarboxylgruppen von Proteinen handelt, wurde auch schon früher von SOLCIA und SAMPIETRO 1966, 1968a) sowie HOPWOOD (1967) vermutet.

Ein Teil der Carboxylgroppen dürfte in maskiertem Zustand als Carboxamid vorliegen (CHIBNALL et al. 1958; HILL 1965; PEARSE 1972). Wieweit die Lösung labiler Bindungen zwischen Polypeptidketten mit möglicher Neuorganisation im Sinne von random-coil-polymeres (RIGLER 1966) für die Entstehung der induzierten Metachromotropie Bedeutung hat, ist zur

Zeit kaum abzuschätzen (PEARSE 1972).

Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von ROST und ROST (1975) sind die Metachromotropieträger der C-Zellen nicht an die Membran der Granula, sondern an den Granulainhalt gebunden.

Am vorliegenden Untersuchungsgut hat sich zur Erfassung der maskierten Metachromotropie am besten 1,9-Dimethylmethylenblau bewährt. Dieser neue Thiazinfarbstoff (TAYLOR und JEFFREE 1969) wurde erstmals von PETKÓ (1974) zum Nachweis von C-Zellen bei Hund und Ratte eingesetzt. Auch beim Goldhamster ist die C-Zellen-Metachromotropie mit diesem Farbstoff sicher zu erfasser. Die Überlegenheit dieses Farbstoffes dürfte darauf beruhen, daß sein metachromatischer Bindungszustand gegenüber Störfaktoren (Neutralsalzeffekt, niedriges pH, steigende Alkoholkonzentration) als besonders resistent angesehen werden kann (TOEPFER 1970a,b).

Formaldehyhaltige Fixierungsmittel sind für den C-Zellennachweis ungeeignet. Das Mißlingen der Silberimprägnation von parafollikulären Zellen nach Formolfixation war schon früh aufgefallen (NONIDEZ 1932) und wurde neuerdings für die C-Zellen bestätigt (BLÄHSER und KRAUS 1972). Nach Formolfixierung ist eine befreidigende Demaskierung der Metachromotropie nicht zu erreichen. Eigene Voruntersuchungen mit Formol-Alkohol bestätigten diese Angabe. SOLCIA, VASSALLO und CAPELLA (1968b) machen dafür eine Verringerung der Resistenz des Polypeptids Calcitonin gegenüber der Säurehydrolyse verantwortlich. Es wurde deshalb in der vorliegenden Untersuchung durchwegs die Fixation mit einem Gemisch aus Glutardialdehyd, wässriger Pikrinsäure und Essigsäure (SOLCIA et al. 1968b) verwendet.

5.2 Morphologie

In morphologischer und topographischer Hinsicht existiert kein für alle Spezies geltendes Prinzip: die Lage zum Follikel, die Verteilung innerhalb der Schilddrüse und die Zahl der C-Zellen differieren von Spezies zu Spezies und erschweren einen allgemeinen Überblick.

Nach LIETZ und ZIPPEL (1969) ist bei Säugern die epifollikuläre Lage (innerhalb der Basalmembran, jedoch ohne Kontakt mit dem Lumen) am häufigsten; bei Hund und Rind soll auch eine interstitielle Lage vorkommen. MIETKIEWSKI et al. (1974) berichten auch vom Schwein über eine solche interstitielle Lage. Beim Menschen fanden LIETZ und ZIPPEL überwiegend epifollikulär gelegene C-Zellen; offenbar kommen sie jedoch auch interstitiell vor, zuweilen kleine Zellkugeln mit kolloidfreier Lichtung bildend. WELSCH (1972) sah in einer großangelegten Entwicklungsstudie bei der Ratte C-Zellen sowohl im Follikelepithel (ohne daß sie die apikale Oberfläche erreichten) als auch in interstitiellen Zellhaufen. Daß C-Zellen der Ratte niemals Kontakt zum Follikelkolloid haben, wird auch von KRSTIC et al. (1974) an Hand ultrastruktureller Untersuchungen nachgewiesen. Die C-Zellen der Katze (WELSCH 1972) werden stets innerhalb der Basalmembran angetroffen. Beim Meerschweinchen (FREUND und FISCHER(1976) werden epifollikuläre C-Zellen in Gruppen von 6-8 Exemplaren beschrieben.

KRACHT et al. (1968) fanden beim Menschen die C-Zellen einzeln oder in sehr kleinen Grüppchen vorzugsweise in den medioposterioren Anteilen beider Schilddrüsenlappen, etwa in der Höhe der oberen Epithelkörperchen (vgl. auch BLAHOS et al. 1967). In Einklang damit stehen Untersuchungsergebnisse von McMILLAN et al. (1974), die den Isthmus und die Pole der Schilddrüse als Lageorte der C-Zellen ausschließen. Die relativ geringe Zahl der menschlichen C-Zellen (im Ver-

gleich zu Hund, Ratte,und Kaninchen) und das nahezu exklusive Auftreten im posterioren Teil der Schilddrüsenlappen (in Nachbarschaft zur oberen Parathyroidea) wird auch von SOLCIA et al. (1970) berichtet. Eine ähnliche Verteilung wiesen diese Autoren beim Affen nach, bei dem C-Zellen auch in der oberen Parathyroidea vorkommen sollen. Vergleichbare Verhältnisse liegen nach ERKHOLM und ERIKSON (1968) und STUX et al. (1961) bei der Ratte vor: die parafollikulären Zellen sind hier am zahlreichsten in den zentralen Teilen der Lappen, wo sie bis zu 2-5% der Zellpopulation ausmachen (vgl. LUCIANO und REALE 1964). Nach MIETKIEWSKI et al. (1974) sind die C-Zellen der Katze gleichmäßig über die ganze Schilddrüse verbreitet. Auch beim Meerschweinchen (FREUND und FISCHER 1976) werden sie in nahezu allen Bezirken angetroffen. Mit Ausnahme isthmusnaher Abschnitte sind ebenfalls beim Kaninchen (FREUND und FISCHER 1976) die C-Zellen weit innerhalb der Schilddrüse verstreut; allerdings sind sie im medioposterioren Abschnitt der Lappen massiert.

Beim Hamster befinden sich nach eigenen Befunden die C-Zellen stets in epifollikulärer Position innerhalb der Basalmembran. Hinsichtlich ihrer Lokalisation innerhalb der Schilddrüse gilt, daß sie vorwiegend im dorsalen Anteil der Thyroidea in Nachbarschaft der Epithelkörperchen und der ultimobranchiogenen Strukturen vorkommen. Hierdurch werden die Befunde von BIDDULPH (1968,1972) bestätigt.

Vergleichende Untersuchungen (SOLCIA und SAMPIETRO 1968a; LIETZ und ZIPPEL 1969; WELSCH 1972) führten zu dem Ergebnis, daß, bezogen auf die Masse der Schilddrüse, die Ratte ausgesprochen viele, der Mensch ausgesprochen wenige C-Zellen hat. Diese sind beim Mensch, Affe, Pferd, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen in den zentralen Anteilen beider Lappen konzentriert, während sie bei Hund, Katze, Schaf, Schwein und Rind relativ gleichmäßig verteilt sind. Die Befunde der Autoren sind hinsichtlich des Verteilungs-

musters jedoch nicht ohne Widersprüche.

Die eigenen Befunde am Hamster lassen diesen bezüglich Anordnung und Zahl der C-Zellen in die Nähe von Maus, Ratte und Meerschweinchen einordnen.
Die beim Hamster beobachtete relativ starke individuelle Streuung hinsichtlich der Zahl und der Ausdehnung des Vorkommens nach ventral innerhalb der Schilddrüse könnte eine Ursache im unterschiedlichen Immigrationsgrad der ultimobranchiogenen Zellmassen haben.

5.3 Entwicklung

Trotz gewisser individueller Unterschiede im Differenzierungsgeschehen ist beim Hamster folgender Ablauf typisch: nach 14d 15h p.o. treten die ersten spärlichen C-Zellen auf. Bis zum Alter von 15 Tagen erfolgt in der fetalen Schilddrüse eine wesentliche Vermehrung der C-Zellen. Auf dieser Differenzierungsstufe der 2. Hälfte des 15. Tages ist die zur Identifizierung der C-Zellen nachzuweisende Metachromasie wegen des sehr schmalen Cytoplasmasaumes und der geringen Bindungsfähigkeit gegenüber dem Farbstoff jedoch wenig eindrucksvoll. Gegen den Geburtstermin (15 1/2d) vergrößern sich dann die C-Zellen; damit verbessert sich gleichzeitig die Nachweisbarkeit der immer noch diffusen Metachromotropie. Acht Tage nach der Geburt liegt das verstärkt metachromotrope Material dann in fein-granulärer Verteilung vor. Wachstum und Vermehrung der C-Zellen setzen sich bis zum 10.-12. Tag post partum fort. Zu diesem Zeitpunkt haben die C-Zellen größtenteils eine epifollikuläre Position innerhalb der Basalmembran. Damit ist der adulte Zustand erreicht.

Bei Übertragung des für die adulten C-Zellen angenommenen

Zusammenhanges zwischen maskierter Metachromotropie und Calcitoninbildung auf die perinatale Schilddrüse, muß angenommen werden, daß eine hormonale Steuerung des Calciumhaushaltes beim Goldhamster am letzten Tag des Fetallebens einsetzt und in der ersten postnatalen Woche definitiv ausgebildet wird.
Ein Einsetzen der Calcitoninproduktion zu diesem Zeitpunkt ist sinnvoll, da es gilt, den angebotenen hohen Calciumgehalt der mütterlichen Milch dem sich entwickelnden Skeletsystem zur Verfügung zu stellen. WELSCH (1972) konnte durch elektronenmikroskopische Untersuchungen an C-Zellen der Ratte zeigen, daß die kennzeichnenden Sekretgranula 2-3 Tage vor der Geburt synchron mit der Bildung von Knochengewebe im Bereich des Schädels und der Extremitäten auftreten.

Einer gesonderten Betrachtung bedarf die Beziehung der C-Zellen zum ultimobranchiogenen Körper, in dessen Epithelverband bzw. in dessen unmittelbarer Umgebung sie sich differenzieren. Dieser Abkömmling der fünften Schlundtasche wandert beim Goldhamster am 11. Embryonaltag auf die Schilddrüse zu und wird im Stadium 12d 8h in diese integriert (SASSE 1968). Bei den hier untersuchten Altersstufen war das ultimobranchiogene Zellmaterial also bereits von hinten in das noch lockere Gewebe der ventralen Schilddrüsenanlage eingewandert.

Die Ausbreitung der C-Zellen in das Schilddrüsengewebe hinein kann offenbar auf zweierlei Weisen erfolgen:
Einmal ist möglich, daß die sich differenzierenden C-Zellen vom ultimobranchiogenen Körper aus durch Migration peripherwärts gelangen und sich sekundär den Schilddrüsenzellen epifollikulär anlagern. Dafür spricht die morphologische Zuordnung von C-Zellen zu jungen Follikelzellgrüppchen.
Eine zweite Möglichkeit ist die mehr lokale Proliferation von C-Zellen im Zuge der weiteren Entwicklung des ultimo-

branchiogenen Körpers. Dieser zeigt keine Zeichen der Zelldegeneration. Seine Weiterentwicklung manifestiert sich in Form von Ausbuchtungen und Knospenbildungen, wobei sich allmählich Follikel formieren. Somit ist der ultimobranchiogene Körper ein Germinationsorgan einer Komponente des Schilddrüsenparenchyms und bildet die laterale Schilddrüsenanlage.
Im Epithelverband der ultimobranchiogenen Schilddrüsenkomponente differenzieren sich metachromotrope Zellen, die mit den Abknospungen in die Umgebung abwandern. Somit bekommt jeder auf diese Weise entstehende Follikel C-Zellanlagen mit, die in seinem Verband verbleiben, proliferieren und sich noch im adulten Gewebe zwischen Follikelepithelzellen und Basalmembran befinden.

Dieser histogenetische Vorgang erklärt, warum C-Zellen nur in der hinteren Hälfte der Schilddrüsenlappen vorkommen und, zumindest beim Hamster, überwiegend an Schilddrüsenfollikel gebunden sind und so gut wie nie interstitiell vorkommen. Schließlich läßt sich so der Befund deuten, daß C-Zellen lokal vermehrt auftreten, wenn der ultimobranchiogene Körper (aus unbekannten Gründen) nicht in die ventrale Schilddrüsenanlage einwandert. Möglicherweise fehlt dann der Induktionsreiz zur Differenzierung in Follikelzellen; die vorhandene Differenzierungspotenz wird ausschließlich in C-Zellen umgesetzt.

Während die Herkunft der "parafollikulären" bzw. C-Zellen lange Zeit unklar war (geschichtlicher Überblick bei CARVALHEIRA und PEARSE 1968), wird heute allgemein angenommen, daß sie ultimobranchialen Ursprungs sind. Dafür spricht zunächst ihre meist begrenzte Verbreitung in der Nähe der oberen Parathyroidea (falls vorhanden) und im Gebiet des eingewanderten ultimobranchiogenen Körpers. Ein wesentliches Argument für diesen Ursprungsort war der Be-

fund von COPP, COCKCROFT und KUEH (1967), die einen hypocalcämischen Faktor aus dem extrathyroideal bleibenden Ultimobranchialkörper des Huhnes extrahieren konnten. Analoge Befunde liegen inzwischen an Elasmobranchiern, Teleosteern, Amphibien, Reptilien und Vögeln vor. (COPP et al. 1970; ROBERTSON 1970).

PEARSE (1970) hat jedoch darauf hingewiesen, daß die bis dahin vorliegenden Befunde lediglich zeigten, daß C-Zellen mit dem ultimobranchiogenen Körper in die Schilddrüse gelangen; es gibt dagegen keinen direkten Beweis dafür, daß sie sich aus den Zellen des ultimobranchiogenen Körpers differenzieren. Bei einigen Säugern und Vögeln kommen C-Zellen auch in der Parathyroidea und im Thymus vor. Um diese und andere Befunde miteinander in Einklang zu bringen, hat PEARSE (1970) die Hypothese entwickelt, daß als mögliche Vorläufer der C-Zellen neuroektodermale Zellen der Neuralleiste in Frage kommen. Für das Huhn wurde diese Hypothese von LeDOUARIN und LeLIEVRE (1970) bereits bestätigt.

Bezüglich der tatsächlichen Bedeutung des Ultimobranchialkörpers sind wir noch weit von einer einheitlichen Lehrmeinung entfernt (CLARA 1966; GROSSER-ORTMANN 1970; BOENIG-BERTOLINI 1971; TUCHMANN-DUPLESSIS 1972; STARCK 1975). MASON (1932) sah im Ultimobranchialkörper (Katze) eine regressive Struktur ohne Anhalt für eine funktionelle Bedeutung, insbesondere ohne Zeichen für eine Beteiligung an der Schilddrüsenentstehung. WATZKA (1933) fand in einer vergleichenden Untersuchung an mehreren Säugerspezies (Igel, Meerschweinchen, Eichhörnchen, Kaninchen, Mensch) zwar eine unterschiedliche morphologische Entwicklung, je nachdem, in welchem Umfang der Ultimobranchialkörper in die Schilddrüse inkorporiert wird; eine Beteiligung am Aufbau des Schilddrüsenparenchyms hielt er jedoch ebenfalls für unwahrscheinlich. Bei den Nichtmammaliern dagegen nahm WATZKA wegen Bau und Ausdehnung, Beständigkeit,

Gefäß- und Nervenversorgung des Ultimobranchialkörpers eine spezifische Funktion an, wobei er bereits eine endokrine Leistung in Betracht zog. KINGSBURY (1914, 1935a) schloß für den Menschen eine (wenn seiner Ansicht nach auch unwahrscheinliche) Transformation in thyroidales Parenchym nicht aus.

Nach Entdeckung des ultimobranchialen Ursprungs der C-Zellen (PEARSE und CARVALHEIRA 1967) wurde zunächst angenommen (STOECKELS und PORTE 1970), daß sich aus dem ultimobranchiogenen Körper überwiegend C-Zellen differenzieren, die sich dann in der Schilddrüse ausbreiten und dem primären Follikelepithel basal anlagern. Diese Vorstellung ist mit den hier vorgelegten Befunden unvereinbar. Bei einer solchen einseitigen Differenzierungsrichtung hätten sich im Epithelverband des in die Schilddrüse inkorporierten ultimobranchiogenen Körpers weit mehr metachromatische Zellen als es tatsächlich der Fall war, finden müssen. Dies traf nur in jenen Ausnahmen zu, in denen der ultimobranchiogene Körper nicht in die Thyroidea eingewandert war. In diesen Fällen unterblieb aber auch eine Ausbreitung von C-Zellen in die Schilddrüse hinein und auch eine basale Anlagerung an das primäre Follikelepithel.

Es ist somit anzunehmen, daß sich ein erheblicher Teil der Zellen des ultimobranchiogenen Körpers nicht zu C-Zellen differenziert, sondern - da er nicht degeneriert - sich in eine andere Richtung differenziert. Seit BORN (1883) die Vorstellung einer lateralen Schilddrüsenanlage in die Diskussion brachte, sind die Auseinandersetzungen darüber nicht verstummt. Neben den oben nur auszugsweise angeführten Zweiflern vertreten GROSCHUFF (1896), ZUCKERKANDL (1903), SCHILDER (1911) und namentlich BADERTSCHER (1918) und ROGERS (1927) die Ansicht, daß einem lateralen Blastem zumindest ein gewisser Anteil am Aufbau der Schilddrüse zukomme. BADERTSCHERs Beobachtungen am Schwein, daß peripher von dem in die Thyroidea eingewanderten ultimo-

branchiogenen Körper kolloidhaltige Follikel früher auftauchen und diese Follikel kleiner sind als die des übrigen Schilddrüsengewebes, konnte am Hamster bestätigt werden, ebenso die Lokalisation in der dorsalen Hälfte der Schilddrüse. ROGERS erklärte die Differenzierung des ultimobranchiogenen Körpers zu Schilddrüsengewebe bei der Ratte an Hand der MANGOLD'schen Experimente (1922) über die Induktionswirkung an indifferentem embryonalem Material. GODWIN (1937) kommt beim Hund zu dem Ergebnis, daß der ultimobranchiogene Körper offenbar durch homogenetische Induktion ein Drittel bis die Hälfte der Schilddrüse bildet. Nach unseren Zufallsbefunden in den Altersstufen 1d und 2d post partum scheint diese Erklärung plausibel, da an unserem Material beobachtet werden konnte, daß sich aus dem ultimobranchiogenen Körper bei mangelhaftem Kontakt mit der ventralen Schilddrüsenanlage vorwiegend nur C-Zellen entwickeln.

Diese These von der dualen Genese der Schilddrüsenfollikel wird durch weitere neuere Befunde an der Nagerthyroidea gestützt (PEARSE und CARVALHEIRA 1967; CARVALHEIRA und PEARSE 1968; HOWK und SWARTZ 1970; CALVERT 1972a,b 1974, 1975). WELSCH (1972) unterscheidet bei der Ratte im Follikelepithel zwei Zellformen: dunkle Zellen mit wenig umfangreichem Cytoplasma und größere helle, die er für mögliche Frühstadien von C-Zellen hält. Für die Annahme, daß sich C- und Follikelzellen aus derselben Anlage entwickeln, spricht auch der Befund, daß beide räumlich und strukturell (Desmosomen) eng miteinander verknüpft sind und stets innerhalb einer gemeinsamen Basalmembran liegen.

Durch die Annahme einer induktiven Wirkung der Schilddrüse auf das undifferenzierte Material des ultimobranchiogenen Körpers lassen sich die zahlreichen widersprüchlichen Befunde der älteren Autoren erklären: "...since it would depend not only in part upon the indifferent or embryonic character of the inclusion, but also upon the intimacy of

the incorporation. It might thus be very varyingly effective in different mammals or even the same mammal" (KINGSBURY 1935b).

6 Zusammenfassung

Zur Untersuchung morphologischer und topographischer Eigenschaften der C-Zellen des Goldhamsters im ontogenetischen Verlauf und adulten Zustand wurden verschiedene in der Literatur empfohlene Nachweismethoden auf deren Verwendbarkeit am Hamstergewebe geprüft. Als besonders geeignet erwies sich der Nachweis einer durch heiße Salzsäure zu demaskierenden Metachromotropie mit den Farbstoffen 1,9-Dimethylmethylenblau, Toluidinblau und Dichlorpseudoisocyanin.

Die feingranulierten C-Zellen kommen beim adulten Goldhamster nur in der dorsalen Hälfte der Schilddrüse vor, meist in der Nachbarschaft der Epithelkörperchen. Sie sind epifollikulär zwischen den Follikelzellen und der sie umgebenden Basalmembran lokalisiert.

In der Entwicklungsreihe treten beim Goldhamster die ersten C-Zellen 14d 15h post ovulationem auf. Um den Geburtstermin (15 1/2) vermehren und vergrößern sie sich rasch. Die Granulation tritt erst acht Tage nach der Geburt auf. Zwölf Tage post partum ist praktisch der adulte Zustand erreicht. Es wird angenommen, daß das Auftreten der C-Zellen um den Geburtstermin und ihre Funktionsaufnahme während der ersten beiden Lebenswochen in Zusammenhang mit der Ausnützung des mit der Milch aufgenommenen Calciums steht.

Histogenetisch besteht eine charakteristische Beziehung zwischen den C-Zellen und dem ultimobranchiogenen Komplex, aus dessen Epithelverband sich metachromotrope Zellen entwickeln, die dann mit seinen zur Follikelbildung bestimmten Abknospungen in die Umgebung verlagert werden. Dieser Vorgang erklärt, warum C-Zellen nur in der hinteren Hälfte der Hamsterschilddrüse vorkommen und an Follikel gebunden sind. Wird der ultimobranchiogene Körper nicht in die Thyroidea inkorporiert, sondern bleibt am dorsalen Organrand liegen, finden sich keine C-Zellen innerhalb der Schilddrüse. Stattdessen entwickeln sich aus dem ultimobranchiogenen Blastem vorwiegend C-Zellen; es erfolgt dann kein Beitrag zur Follikelbildung.

Der ultimobranchiogene Körper besitzt somit beim Goldhamster eine zweifache Bedeutung:
erstens führt er der Schilddrüse die später in ihr gefundenen C-Zellen zu,
zweitens trägt er als laterale Schilddrüsenanlage zur Entstehung von Follikeln bei. Schrittmacher dieses lateralen Beitrags zur Bildung von Schilddrüsengewebe aus dem ultimobranchiogenen Körper könnte ein induktiver Einfluß des ventralen Anlageteils sein, dessen Ausmaß durch den Grad der Inkorporation bestimmt wird.

Literatur

Arnold, M.: Histochemie. Einführung in Grundlagen und Prinzipien der Methoden.- Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968.

Baber, E.C.: Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog.- Proc. roy. Soc. London 24, 240 (1876).

Badertscher, J.A.: The fate of the ultimobranchial body in the pig (Sus scrofa).- Amer. J. Anat. 23, 89-131 (1918).

Bargmann, W.: Innersekretorische Drüsen I - Schilddrüse, Epithelkörperchen, Langerhanssche Inseln.- In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Bd. VI/2 (ed. Möllendorff, W.v.). Verlag von Julius Springer, Berlin 1939.

Biddulph, D.M.: "Light cells" (Thyrocalcitonin-producing?) in the hamster thyroid gland.- Anat. Rec. 160, 316 (1968).

—,Maibenco, H.C.: Response of Hamster Thyroid Light Cells to Plasma Calcium.- Anat. Rec. 173, 25 (1972).

Blahos, J., Deeorme, M.L., Klotz, H.-P.: La calcitonine (Données physiologiques).- Sem. Hôp. 43, 2915 (1967).

Blähser, S., Kraus, G.: Methoden zur Darstellung der histologischen Funktionsbilder von Thyreozyten und Calcitoninzellen in der Rattenschilddrüse.- Mikroskopie 28, 288-291 (1972).

Boenig, H., Bertolini, R.: Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 10. Aufl. S. 185.- Georg Thieme Verlag, Leipzig 1971.

Born, G.: Über die Derivate der embryonalen Schlundbogen und Schlundspalten bei Säugetieren.- Arch. mikr. Anat. 22, 271-318 (1883).

Bussolati, G., Pearse, A.G.E.: Immunfluorescent localisation of calcitonin in the "C"-cells of the pig and dog thyroid.- J. Endocr. 37, 205-209 (1967).

—,Carvalheira, A.F., Pearse, A.G.E.: Immunfluorescence

Studies on the Source of Calcitonin, and the Effect of Immunization with Calcitonin on the Thyroid Gland of the Guinea-pig.- Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C cells, 1967 (ed. Taylor, S.), pp. 133-142. Heinemann, London 1968.

—,Rost, F.W.D., Pearse, A.G.E.: Fluorescence metachromasia in polypeptide hormon-producing cells of the APUD series, and its significance in relation to the structure of the precursor protein.- Histochem. J. 1, 517-530 (1969).

Calvert, R.: Electronmicroscopic observations on the contribution of the ultimobranchial bodies to thyroid histogenesis in the rat.- Amer. J. Anat. 153, 269-290 (1972a).

—;Transitional cell in the postnatal thyroid gland of the rat.- Anat. Rec. 174, 341-360 (1972b).

—:Cytochemical Demonstration of Alkaline Phosphatase Activity in the Ultimobranchial Bodies and Thyroid Parenchyma of the Rat.- Anat. Rec. 180, 663-680 (1974).

—:Structure of Rat Ultimobranchial Bodies after Birth.- Anat. Rec. 181, 561-580 (1975).

Carvalheira, A.F., Pearse, A.G.E.: Cytochemical Evidence for the Ultimobranchial Origin of the C Cells in Rodent Thyroid.- Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C cells, 1967 (ed. Taylor, S.), pp 122-126. Heinemann, London 1968.

Chibnall, A.C., Haselbalch, C., Mangan, J.L., Rees, M.W.: Studies on the Amide and C-Terminal Residues in Proteins. 5. Estimation of Asparagine and Glutamine Residues.- Biochem. J. 68, 122-128 (1958).

Clara, M.: Entwicklungsgeschichte des Menschen, 6. Aufl., S. 296.- Edition Leipzig, Leipzig 1966.

Copp, D.H., Brooks, C.E., Low, B.S., Newsome, F., O'Dor, R.K., Parkes, C.O., Walker, V., Watts, E.G.: Calcitonin and Ultimobranchial function in lower vertebrates.- In: Calcitonin 1969 (ed. Taylor, S. and Foster, G.).- Heinemann, London 1970.

—,Cameron, E.C., Cheney, B.A., Davidson, A.G.F., Henze, K.G.: Evidence for calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.- Endocrinology 70, 638 (1962).

—,Cockcroft, D.W., Kueh, Y.: Ultimobranchial origin of calcitonin. Hypocalcemic effect of extracts from chicken glands.- Canad. J. Physiol. and Pharm. 45, 1095 (1967).

—,Davidson, A.G.F., Cheney, B.: Evidence for a new parathyroid hormone which lowers blood calcium.- Proc. Canad. Fed. biol. Soc. 4, 17 (1961).

Erkholm, R., Ericson, L.E.: The ultrastructure of the parafollicular cells of the thyroid gland in the rat.- J. Ultrastruct. Res. 23, 378-402 (1968).

Falck, B., Larson, B., Mecklenburg, C.v., Rosenberg, E., Svanaeus, K.: On the presence of a second specific cell system in mammalian thyroid gland.- Acta physiol. scand. 62, 491-492 (1964).

Fisher, E.R., Lillie, R.D.: The Effect of Methylation on Basophilia.- J. Histochem. Cytochem. 2, 81-87 (1954).

Foster, G.V., McIntyre, J., Pearse, A.G.E.: Calcitonin production and the mitochondrian rich cells of the dog thyroid.- Nature (Lond.) 203, 1029-1030 (1964).

Freund, D., Fischer, F.: Beitrag zur Identifizierung der C-Zellen bei Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen.- Anat. Anz. 139, 386-395 (1976).

Godwin, M.C.: Complex IV in the dog with special emphasis on the relation of the ultimobranchial body to interfollicular cells in the postnatal thyroid gland.- Amer. J. Anat. 60, 299-339 (1937).

Graumann, W.: "Stärke der Metachromotropie", eine Meßgröße zur histochemischen Charakterisierung schleimbildender Drüsenzellen.- Histochemie 2, 244-254 (1961).

Groschuff, K.: Bemerkungen zu den vorläufigen Mitteilungen von JACOBY: Über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse und der Carotidendrüsen.- Anat. Anz. 12, 497-512 (1896).

Grosser, O., Ortmann, R.: Entwicklungsgeschichte des

Menschen, 7. Aufl., S. 131.- Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970.

Hargis, G.K., Williams, G.A., Tenenhouse, A., Arnaud, C.D.: Thyrocalcitonin: Cytochemical localization by immunofluorescence.- Science (N.Y.) 152, 73 (1966).

Hill, R.L.: Hydrolysis of Proteins.- Adv. Prot. Chem. 20, 37-107 (1965).

Hirsch, P.F., Gauthier, G.F., Munson, P.L.: Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy.- Endocrinology 73, 244 (1963).

—,Voelkel, E.F., Munson, P.L.: Thyreocalcitonin: hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland.- Science 146, 412-413 (1964).

Hopwood, D.: Adrenal medullary basophilia in ox, pig and sheep. A histochemical, immunhistochemical and cell fractionation study.- Histochemie 11, 268-279 (1967).

Howk, D.J.D., Swartz, G.E.: Hamster ultimobranchial bodies, histochemical study during development.- Trans. Amer. Micros. Soc. 89, 355-367 (1970).

Kingsbury, B.F.: On the so-called ultimobranchial body of the mammalian embryo: man.- Anat. Anz. 47, 609-627 (1914).

—,On the fate of the ultimobranchial body within the human thyroid gland.- Anat. Rec. 61,2 suppl., 153-173 (1935a).

—,Ultimobranchial body and thyroid gland in the fetal calf.- Amer. J. Anat. 56, 445-471 (1935b).

Kracht, J., Hachmeister, U., Kruse, H., Matthaes, P.: C-Zellen in der Schilddrüse des Menschen.- Verh. Dtsch. Ges. für Pathol., 52. Tagung, S. 485-490.- Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1968.

Krstić, R., Bucher, O., Kazimierczak, J.: Morphodynamik der C-Zellen der Schilddrüse und der Parathyroideazellen der Ratte nach ein- bis achtwöchiger Calcitoninbehandlung.- Z. Anat. Entw. gesch. 144, 19 (1974).

Larson. B., Owman, C., Sundler, F.: Monoaminergic mechanisms

in parafollicular cells of the mouse thyroid gland.- Endocrinology 78, 1109-1114(1966).

LeDouarin, N., LeLièvre, C.: Démonstration de l'origine neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranchial chez l'embryon de pulet.- C.R.Acad. Sci. (Paris) 270, 2857 (1970).

Lietz, H., Donath, K.: Cytochemical Evidence for the Presence of Hormonal Peptides in Thyroid C Cells.- In: Calcitonin 1969 (ed. Taylor, S. and Foster, G.), pp. 227-239. Heinemann, London 1970.

—,Zippel, H.: Cytochemische Untersuchungen zur vergleichenden Morphologie der C-Zellen in der Schilddrüse.- Z. Zellforsch. 102, 85-98 (1969).

Luciano, L., Reale, E.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen an parafollikulären Zellen der Rattenschilddrüse.- Z. Zellforsch. 64, 751-766 (1964).

Ludwig, K.S.: Beiträge zur Schilddrüsenstruktur: II. Gibt es inter- oder parafollikuläres Epithel in der Schilddrüse? - Acta Anat. (Basel) 19, 28 (1953).

Mangold,O.: Transplantationsversuche zur Frage der Spezifität und der Bildung der Keimblätter.- Arch. mikr. Anat. Entw. 100, 198-301 (1922).

Manocchio, J.: Metachromatische Färbung der A-Zellen in Pankreasinseln von Canis familiaris.- Zbl. allg. path. Anat. 101, 1-4 (19607.

—,Metachromasia e basofilia delle cellule insulari alfa nel pancreas di mammiferi dopo metilazione e demetilazione.- Arch. Vet. Ital. 15, 3-7 (1964).

Mason, V.A.: The fate of the ultimobranchial body in the cat (felis domestica), with special reference to cyst formation within the thyroid.- Amer. J. Anat. 49, 43-63 (1932).

McMillan, P.J., Hooker, W.M., Deftos, L.J.: Distribution of calcitonin containing cells in the human thyroid.- Amer. J. Anat. 140, 73-80 (1974).

Miethiewski, K., Zabel, M., Linke,K.: Comparative studies of the C cells in the thyroid gland of the domestic

pig and cat.- Folia Histochem. Cytochem. (Krakow) 12, 247-254 (1974).

Nonidez, J.F.: The origin of the 'parafollicular' cell, a second epithelial component of the thyroid of the dog.- Amer. J. Anat. 49, 479-505 (1932a).

—,Further observations on the parafollicular cells of the mammalian thyroid.- Anat. Rec. 53, 339-347 (1932b).

—,The "parenchymatous" cells of BABER, the „protoplasmareiche Zellen" of HUERTHLE, and the "parafollicular" cells of the mammalian thyroid.- Anat. Rec. 56, 131-138 (1933).

Owman, C., Sundler, F.: Indole Metabolism in Thyroid C Cells of the Mouse: Effects of Thyrocalcitonin and Thiouracil.- Proc. of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C cells 1967 (ed. Taylor, S.), pp. 110-121.- Heinemann, London 1968.

Pearse, A.G.E.: The cytochemistry of the thyroid C cells, and their relationship to calcitonin.- Proc. roy. Soc. Ser. B. 164, 478-487 (1966a).

—,5-HTP Uptake by dog thyroid C cells and its possible significance in polypeptide hormone production.- Nature (Lond.) 211, 598-600 (1966b).

—,Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and the C cells.- Vet. Rec. 79, 587 (1966c).

—,Histochemistry - Theoretical and Applied, Vol. I, (3rd ed.).- Churchill, London 1968.

—,The Characteristics of the C Cell and Their Significance in Relation to Those of Other Endocrine Polypeptide Cells and to the Synthesis, Storage and Secretion of Calcitonin.- In: Calcitonin 1969 (eds. Taylor. S. and Foster, G.), pp. 125-140.- Heinemann, London 1970.

—,Histochemistry - Theoretical and Applied, Vol. II (3rd ed.).- Churchill-Livingstone, Edinburgh and London 1972.

—,Carvalheira, A.F.: Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells.- Nature

(Lond.) 214, 929 (1967).

Petkó, M.: The use of 1,9-Dimethyl-methylene blue for the demonstration of thyroid C-cells.- Stain Technol. 49/2, 65-67 (1974).

Rigler, R. jr.: Microfluorometric Characterization of Intracellular Nucleic Acids and Nucleoproteins by Acridine Orange.- Acta physiol. scand. 67, Suppl. 267 (1966).

Robertson, D.R.: The role of amphibian ultimobranchial gland on sites of calcium mobilization.- In: Calcitonin 1969 (ed. Taylor, S. and Foster, G.), Heinemann, London 1970.

Rogers, W.H.: The fate of the ultimobranchial body in the white rat (Mus norvegicus albinus).- Amer. J. Anat. 38, 349-375 (1927).

Rost, M.C.M., Rost, F.W.D.: Storage granules of thyroid C cells in the dog: a cytochemical and ultrastructural study, in relation to the masked metachromasia reaction.- Histochem. J. 7, 307-320 (1975).

Sasse, D.: Glykogen in der Ontogenese des Verdauungstraktes. Chemomorphologische und stoffwechselhistochemische Analyse.- Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch. 40/2, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968.

Schiebler, T.H., Schiessler, S.: Über den Nachweis von Insulin mit den metachromatisch reagierenden Pseudoisocyaninen.- Histochemie 1, 445-465 (1959).

Schilder, P.: Über Mißbildungen der Schilddrüse.- Virchows Arch. 203, 246-282 (1911).

Solcia, E., Capella, C., Sampietro, R., Vassallo, G.: The Distribution of Human C Cells and their Relationship to Osteopetrosis and Medullary Carcinoma of the Thyroid.- In: Calcitonin 1969 (ed. Taylor, S. and Foster, G.), pp. 220-226.- Heinemann, London 1970.

—,Sampietro, R.: Sulla natura chimica dei granuli basofili delle cellule enterochromaffini e di alcune cellule argentofile.- Riv. Istochim. norm. patol. 12, 122 (1966).

—,—, New methods for staining secretory granules and

5-hydroxy-tryptamine in the thyroid C cells.- In: Proc. of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C cells 1967 (ed. Taylor, S.), pp 127-132.- Heinemann, London 1968 (a).

—,Vassallo, G., Capella, C.: Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis.- Stain Technol. 43, 257-263 (1968) (b).

Starck, D.: Embryologie, 3. Aufl. S. 463-464.- Thieme Verlag, Stuttgart 1975.

Stoeckel, M.E., Porte, A.: Origine embryonnaire et différenciation sécrétoire des cellules a calcitonine (cellules C) dans la thyroide foetala du rat.- Z. Zellforsch. 106, 251-268 (1970).

Stux, M.B., Thompson, B., Isler, H., Leblond, C.P.: The 'Light Cells' of the thyroid gland in the rat.- Endocrinology 68, 292 (1961).

Taylor, K.B., Jeffree, G.M.: A new basic metachromatic dye 1:9-Dimethyl-methylene blue.- Histochem. J. 1, 199-204 (1969).

Toepfer, K.: Spektralphotometrische und histochemische Eigenschaften von 1:9-Dimethyl-Methylenblau als metachromatischen Farbstoff.- Histochemie 21, 64-72 (1970a).

—,Die Thiazinfarbstoffe. Eigenschaften und Verhalten unter experimentellen Bedingungen.- Progr. Histochem. Cytochem. 1, 277-354 (1970b).

Tuchmann-Duplessis, H., Haegel, P.: Illustrated human embryology, Vol. II.- Springer Verlag, New York; Chapman & Hall, London; Masson & C^{ie}, Paris 1972.

Watzka, M.: Vergleichende Untersuchungen über den ultimobranchialen Körper.- Z. mikr.-anat. Forsch. 34, 485-533 (1933).

Welsch, U.: Die Entwicklung der C-Zellen und des Follikelepithels der Säugerschilddrüse.- Ergeb. Anat. 46/2 (1972).

Wissig, S.L.: The fine structure of parafollicular (light) cells of the rat thyroid gland.- In: Electron Microscopy, Vol.2, pp. WW1 S.S. Breese, Jr., ed.Academic Press New York 1962.

Zuckerkandl, E.: Die Entwicklung der Schilddrüse und der Thymus bei der Ratte.- Anat. Hefte 21, 1-28 (1903).

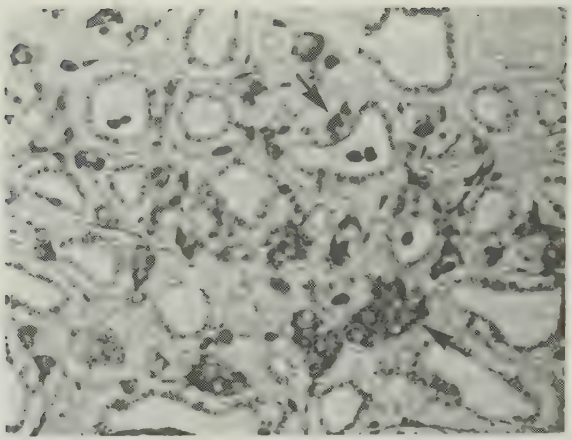


Abb.1. Schilddrüse des Goldhamsters. Adult. HCl/Dichlorpseudoisocyanin.- C-Zellen einzeln und in Gruppen epifollikulär.

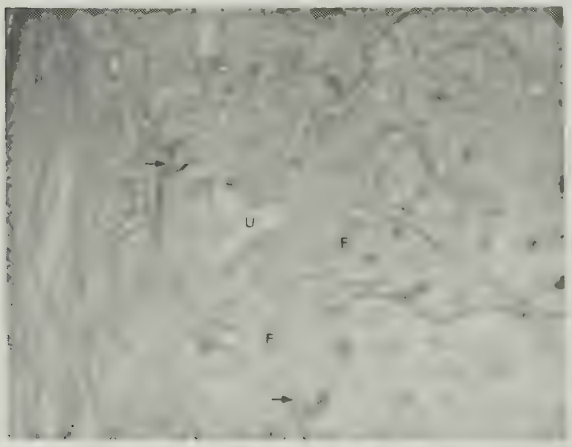


Abb.2. Schilddrüse des Goldhamsters. Neonatus. HCl/Dimethylmethylenblau.- Fließender Übergang zwischen ultimobranchiogenem Körper und Schilddrüsengewebe. Pfeile:C-Zellen; F:Schilddrüsenfollikel mit Kolloid; P: paratracheales Bindegewebe; U: Lumen des ultimobranchiogenen Körpers.

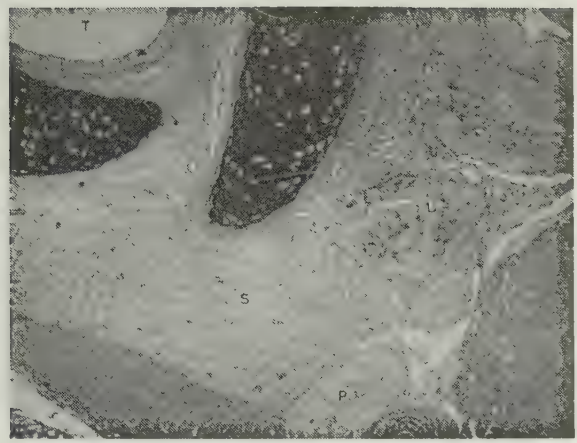


Abb.3a. Schilddrüse des Goldhamsters. Alter 1d. HCl/Dimethylmethylenblau.- Außerhalb der Schilddrüse liegengebliebener ultimobranchiogener Körper. U: Lumen des ultimobranchiogenen Körpers; S: Schilddrüse; P: Parathyroidea; T: Trachea.

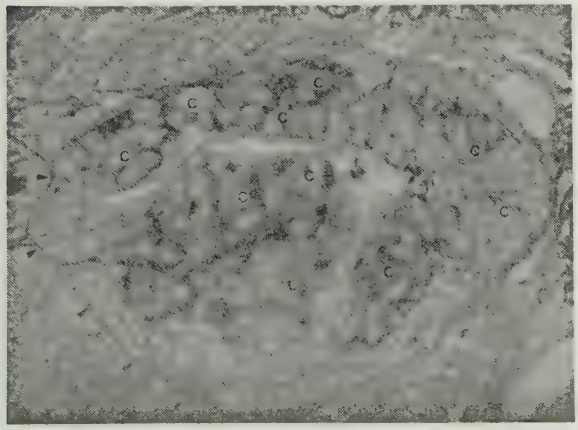


Abb.3b. Ausschnitt von 3a.- Der ultimobranchiogene Körper ist eindeutig gegen die Schilddrüse abgrenzbar. Keile: dorsale Grenze des Schilddrüsenlappens; C: C-Zellen.

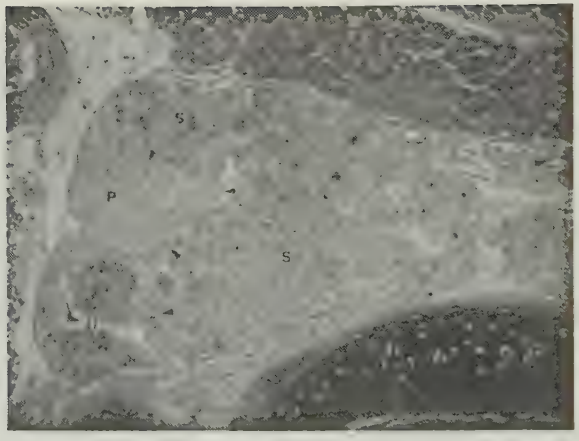


Abb.4. Schilddrüse des Goldhamsters. Alter 2d. HCl/Dimethylmethylenblau.- Infolge der extraglandulären Lage des ultimobranchiogenen Körpers sind in der Schilddrüse selbst keine C-Zellen. U: ultimobranchiogener Körper mit C-Zellen(dunkel); P: Parathyroidea; Keile: dorsaler Rand der Schilddrüse.

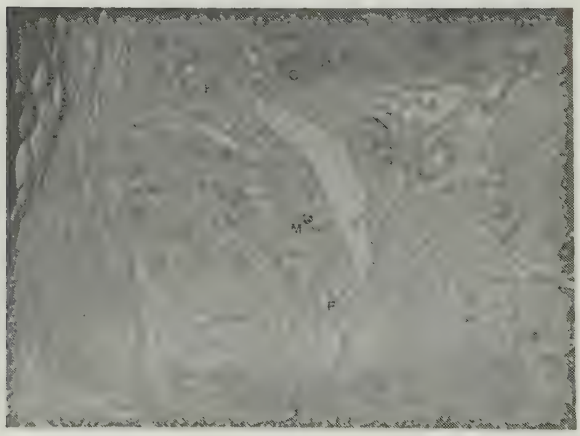
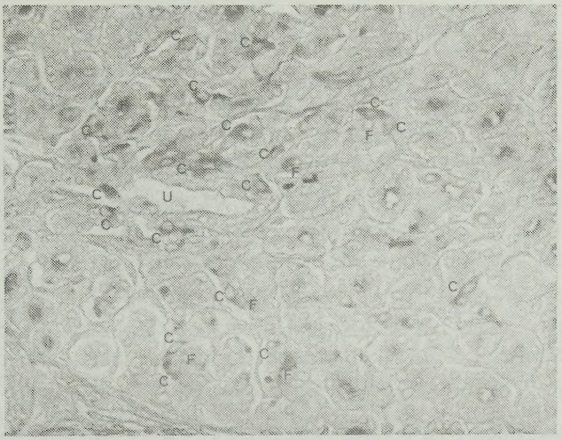


Abb.5. Schilddrüse des Goldhamsters. Alter 3d. HCl/Dimethylmethylenblau.- Follikelbildung an den Polen des ultimobranchiogenen Körpers. F: Follikel; C: C-Zellen; M: Mastzelle.


C
C
C

Lebenslauf

Am 22.5.1950 wurde ich, Ludwig Werner Grambihler, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Ludwig Grambihler und seiner Ehefrau Rosa Grambihler, geb. Mang, in Babenhausen/Schwaben geboren.

Dort ging ich von 1957 bis 1961 zur Volksschule. Ab Herbst 1961 besuchte ich das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium am Kolleg der Schulbrüder in Illertissen, wo ich 1971 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, an der ich am 26. September 1972 die naturwissenschaftliche und am 3. Oktober 1973 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Ab dem Wintersemester 1973/74 setzte ich das Studium nach der neuen Approbationsordnung für Ärzte an derselben Universität fort und beendete es am 13. Oktober 1977 mit der ärztlichen Prüfung.

Seit 1. November 1977 bin ich als Stationsarzt an der Fachklinik Königstuhl in Heidelberg tätig.

City Schnelldruck, Marcusstraße 10, 8700 Würzburg